

No active trail

DELPHION**Select** **Stop****RESEARCH****PRODUCTS****INSIDE DELPHION****Log Out** **Work Files** **Saved Searches****My Account**

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent

The Delphion Integrated View

Get Now: **PDF** | [File History](#) | [Other choices](#)Tools: Add to Work File: [Create new Work File](#)View: [Expand Details](#) | [INPADOC](#) | Jump to: [Top](#) Go to: [Derwent](#) [Email this](#)

🔍 Title: **WO0197884A1: NEEDLELESS SYRINGE PROVIDED WITH MODULAR RESERVOIR**[\[French\]](#)

🔍 Derwent Title: Needleless syringe comprises variable-volume reservoir for injected fluid between two plug-pistons in a tube [\[Derwent Record\]](#)

🔍 Country: **WO** World Intellectual Property Organization (WIPO)

🔍 Kind: **A1** Publ.of the Int.Appl. with Int.search report ⁱ

🔍 Inventor: **ALEXANDRE, Patrick**; 14, avenue de la Libération, F-70100 Gray, France
BROQUIERES, Bernard; 4, rue Sandin, F-83100 Toulon, France
ROLLER, Denis; 9, villa du Gamay, F-91590 La Ferte Alais, France

🔍 Assignee: **SNPE**, 12, Quai Henri IV, F-75181 Paris Cedex 04, France
CROSS SITE TECHNOLOGIES, 42, rue de Longvic, F-21300 Chenove, France
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

🔍 Published / Filed: **2001-12-27 / 2001-06-20**

🔍 Application Number: **WO2001FR0001922**

🔍 IPC Code: Advanced: [A61M 5/30](#); [A61M 5/20](#); [A61M 5/31](#);
 Core: more...
 IPC-7: [A61M 5/30](#);

🔍 ECLA Code: **A61M5/30**;

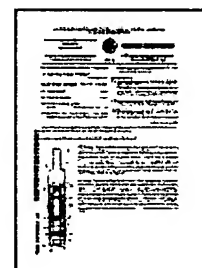
🔍 Priority Number: **2000-06-22** [FR2000000007984](#)

🔍 Abstract: The technical field of the invention is that of needleless pre-filled disposable syringes, operating with a gas generator, and used for intradermal, subcutaneous and intramuscular injections, of a liquid active principle for therapeutic use in human and veterinary medicine. The inventive needleless syringes use a reservoir (5) consisting of a tube (6) closed by an upstream plug-piston (7) and a downstream plug-piston (8) between which is contained the liquid active principle. Said needleless syringes are characterised in that they are capable of injecting a variable amount of liquid active principle (9) by adapting, through displacement of the downstream plug-piston (8) in the tube (6) the volume included between the two plug-pistons (7, 8) to the amount of active principle (9) to be injected. [\[French\]](#)

🔍 Attorney, Agent or Firm: **SNPE** ; Service Propriété Industrielle, 12, Quai Henri IV, F-75181 Paris Cedex 04 France

🔍 INPADOC Legal Status: [Show legal status actions](#) Get Now: [Family Legal Status Report](#)

🔍 Designated Country: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW, **European patent**: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR,



OAPI patent: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD
TG, ARIPO patent: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW,
Eurasian patent: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM

Family: [Show 23 known family members](#)

First Claim: Revendications '

[Show all claims](#)

Description
[Expand description](#)

± Seringue sana ai gui 1 1 m ini d' in réservoir ynodllllhlp Le domaine technique de l'invention est celui des seringues sans aiguille pré-remplies et jetables, fonctionnant avec un générateur de gaz, et utilisées pour les injections intradermiques, sous-cutanées et intramusculaires, de principe actif liquide à usage thérapeutique en médecine humaine ou vétérinaire.

Pour les dispositifs d'injection selon l'invention, un principe actif liquide est constitué par un liquide plus ou moins visqueux, ou un mélange de liquide, ou un gel. Le principe actif peut être un solide mis en solution dans un solvant approprié pour l'injection. Il peut également être représenté par un solide pulvérulent mis en suspension plus ou moins concentré dans un liquide approprié. La granulométrie du principe doit être compatible avec le diamètre des conduits pour éviter les bouchages.

Other Abstract Info:

None



[Nominate this for the Gallery...](#)

THOMSON

Copyright © 1997-2006 The Thomson

[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#) |

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 décembre 2001 (27.12.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/97884 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61M 5/30

CROSS SITE TECHNOLOGIES [FR/FR]; 42, rue de
Longvic, F-21300 Chenove (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/01922

(72) Inventeurs; et

(22) Date de dépôt international : 20 juin 2001 (20.06.2001)

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ALEXAN-
DRE, Patrick [FR/FR]; 14, avenue de la Libération,
F-70100 Gray (FR). BROUQUIERES, Bernard [FR/FR];
4, rue Sandin, F-83100 Toulon (FR). ROLLER, Denis
[FR/FR]; 9, villa du Gamay, F-91590 La Ferte Alais (FR).

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/07984 22 juin 2000 (22.06.2000) FR

(74) Représentant commun : SNPE; Service Propriété Indus-
trielle, 12, Quai Henri IV, F-75181 Paris Cedex 04 (FR).

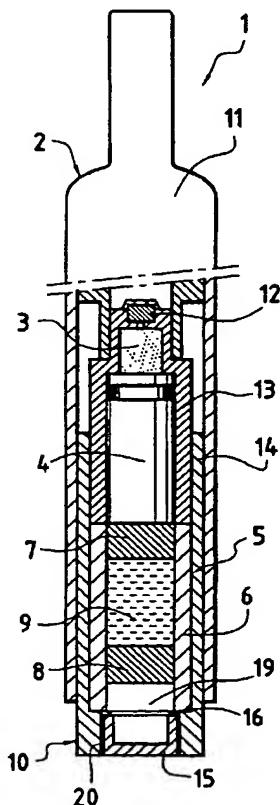
(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : SNPE
[FR/FR]; 12, Quai Henri IV, F-75181 Paris Cedex 04 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NEEDLELESS SYRINGE PROVIDED WITH MODULAR RESERVOIR

(54) Titre : SERINGUE SANS AIGUILLE MUNIE D'UN RESERVOIR MODULABLE



(57) Abstract: The technical field of the invention is that of needleless pre-filled disposable syringes, operating with a gas generator, and used for intradermal, subcutaneous and intramuscular injections, of a liquid active principle for therapeutic use in human and veterinary medicine. The inventive needleless syringes use a reservoir (5) consisting of a tube (6) closed by an upstream plug-piston (7) and a downstream plug-piston (8) between which is contained the liquid active principle (9). Said needleless syringes are characterised in that they are capable of injecting a variable amount of liquid active principle (9) by adapting, through displacement of the downstream plug-piston (8) in the tube (6) the volume included between the two plug-pistons (7, 8) to the amount of active principle (9) to be injected.

(57) Abrégé : Le domaine technique de l'invention est celui des seringues sans aiguille pré-remplies et jetables, fonctionnant avec un générateur de gaz, et utilisées pour les injections intradermiques, sous-cutanées et intramusculaires, de principe actif liquide à usage thérapeutique en médecine humaine ou vétérinaire. Les seringues sans aiguille selon l'invention utilisent un réservoir (5) constitué par un tube (6) obturé par un bouchon-piston amont (7) et un bouchon-piston aval (8) entre lesquels est contenu le principe actif liquide (9). La principale caractéristique des seringues sans aiguille selon l'invention est qu'elles sont aptes à injecter une quantité variable de principe actif liquide (9) en adaptant, par déplacement du bouchon-piston aval (8) dans le tube (6), le volume compris entre les deux bouchons-pistons (7, 8) à la quantité de principe actif (9) à injecter.

WO 01/97884 A1



HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Seringue sans aiguille munie d'un réservoir modulable

Le domaine technique de l'invention est celui des seringues sans aiguille pré-remplies et jetables, fonctionnant avec un générateur de gaz, et utilisées pour les injections intradermiques, sous-cutanées et intramusculaires, de principe actif liquide à usage thérapeutique en médecine humaine ou vétérinaire.

Pour les dispositifs d'injection selon l'invention, un principe actif liquide est constitué par un liquide plus ou moins visqueux, ou un mélange de liquide, ou un gel. Le principe actif peut être un solide mis en solution dans un solvant approprié pour l'injection. Il peut également être représenté par un solide pulvérulent mis en suspension plus ou moins concentré dans un liquide approprié. La granulométrie du principe doit être compatible avec le diamètre des conduits pour éviter les bouchages.

Les seringues sans aiguille selon l'invention possèdent la particularité de pouvoir injecter une quantité variable de principe actif liquide par la seule modification de leur réservoir, toutes leurs autres caractéristiques étant intégralement conservées.

Par ce biais, il devient possible de concevoir facilement et à moindre coût des seringues sans aiguille sur étagère, munies de leur propre dose de principe actif liquide sans avoir à retoucher leur géométrie ni adapter le générateur de gaz à la dose de principe actif liquide à injecter.

Les seringues sans aiguille conçues pour injecter des quantités variables de principe actif liquide existent déjà et ont fait l'objet de plusieurs brevets.

On peut citer, par exemple, le brevet US 4,913,699 qui décrit un injecteur sans aiguille destiné à contenir une quantité variable de principe actif liquide. La pression du liquide en sortie d'injecteur est réglée par

la différence de section entre le piston de poussée
situé en amont, et un bouchon-piston de section réduite
logé dans le canal terminal d'injection. Le brevet WO
00/10630 se rapporte également à un injecteur sans
5 aiguille présentant, entre autre, la particularité
d'expulser une quantité variable de principe actif
liquide en réduisant la course du piston de poussée. En
effet, le réservoir de principe actif qui a une taille
standard, est systématiquement rempli au maximum de sa
10 capacité, et le piston, dont la course peut être réduite
par un système d'évents de dépressurisation ne va
assurer l'injection que d'une partie du principe actif
enfermé dans le réservoir. Après l'injection, du
principe actif liquide demeure dans le fond du réservoir
15 dans les cas où la course du piston a été réduite.

Enfin, on peut évoquer le brevet 95/03844, relatif
à un injecteur sans aiguille présentant également la
caractéristique de pouvoir injecter une quantité
variable de principe actif par réduction de la course du
20 piston de poussée. Ici, le vissage d'un bouton
occasionne le déplacement du piston en même temps que la
compression d'un ressort. Lorsque le piston se retrouve
à la position requise, le déclenchement de l'injecteur
libère alors ledit piston qui est propulsé par le
25 ressort qui se détend.

Les seringues sans aiguille selon l'invention
permettent d'injecter une quantité variable de principe
actif liquide par simple réajustement du volume
disponible dans le réservoir. En effet, quelle que soit
30 la quantité à injecter, le réservoir présente un
encombrement constant au sein de la seringue et c'est
seulement son volume interne qui est modifié, sans avoir
à redéfinir, pour chaque cas, les caractéristiques du
générateur de gaz ou du piston de poussée, et sans avoir
35 à redimensionner les différents compartiments de la
seringue. Les seringues sans aiguille selon l'invention

contiennent ainsi la quantité exacte de principe actif à injecter et préservent leur pleine efficacité sans rien avoir à modifier et en évitant de conserver du principe actif en fond de réservoir après injection.

5 L'objet de la présente invention concerne une seringue sans aiguille comprenant un générateur de gaz, un réservoir constitué par un tube obturé par un bouchon-piston amont et un bouchon aval entre lesquels est contenu le principe actif liquide, et un dispositif
10 d'injection, caractérisée en ce que ladite seringue est apte à injecter une quantité variable de principe actif en adaptant, par déplacement d'un bouchon-piston aval dans le tube, le volume compris entre les deux bouchons-pistons à la quantité de principe actif à injecter.

15 En effet, les seringues sans aiguille selon l'invention sont dimensionnées de manière à conserver leur capacité d'injection malgré une modification dimensionnelle de leur réservoir. Pour toute la suite du brevet, on appelle « colonne de liquide » l'ensemble
20 constitué par les deux bouchons-pistons et le liquide de principe actif.

De façon avantageuse, le bouchon-piston aval est initialement entièrement inclus dans le tube, sans le dépasser.

25 De façon générale, les seringues sans aiguille selon l'invention sont destinées à injecter proprement du principe actif liquide à travers la peau sans provoquer de déperdition dudit principe sur la peau pour vitesse insuffisante. Le générateur de gaz est donc
30 apte, dans une première phase, à communiquer une vitesse très élevée au principe actif liquide de façon à assurer à celui-ci un pouvoir de pénétration immédiat à travers la peau et, dans une deuxième phase, à maintenir, au moyen d'une pression à peu près constante, un niveau de
35 vitesse suffisant pour le liquide, de façon à garantir son passage à travers la peau durant toute la durée de

l'injection une fois la perforation assurée. La libération des gaz par le générateur va engendrer la création d'un espace sous pression entre ledit générateur et le bouchon-piston amont dû au déplacement dudit bouchon-piston. Cet espace sous pression dont le volume est croissant jusqu'à la fin de l'injection, correspond à une chambre d'expansion des gaz. De façon préférentielle, ladite chambre d'expansion n'existe pas lorsque la seringue ne fonctionne pas. Cependant, il est possible de concevoir une seringue sans aiguille selon l'invention avec un espace libre préexistant entre le générateur de gaz et le bouchon-piston de poussée. Typiquement, la variation de pression au cours du temps délivrée par le générateur de gaz dans l'espace situé entre ledit générateur et le bouchon-piston amont fait apparaître, dans un premier temps, un pic de pression instantanée et très intense, puis, dans un deuxième temps, l'instauration d'une pression à peu près constante toujours supérieure au niveau de pression seuil d'injection. Le terme « générateur de gaz » est un terme générique désignant sans distinction particulière une source énergétique qui, lorsqu'elle est activée par l'utilisateur, est apte à produire des gaz dans la seringue.

Préférentiellement, le générateur de gaz est un générateur de gaz pyrotechnique comprenant une charge pyrotechnique et un système d'initiation.

Avantageusement, le système d'initiation fait intervenir un dispositif de percussion et une amorce. Il est également possible d'utiliser un système d'initiation à base d'un cristal piézo-électrique ou d'un rugueux constitué par deux surfaces de frottement dont le déplacement créé une zone d'inflammation. Par rapport à une réserve de gaz sous pression, une charge pyrotechnique présente l'avantage d'être peu encombrante et évite à la seringue d'être soumise en permanence à

une pression interne élevée, y compris en phase de stockage. De façon préférentielle, la charge pyrotechnique est constituée par le mélange d'une première poudre et d'une deuxième poudre, la première
 5 poudre ayant une vivacité dynamique supérieure à celle de la deuxième poudre. De façon avantageuse, la première poudre a une vivacité dynamique supérieure à 8 (MPa.s)⁻¹ et la deuxième poudre a une vivacité dynamique inférieure à 16 (MPa.s)⁻¹.

10 En effet, un moyen d'obtenir le profil de pression permettant d'injecter proprement le principe actif liquide, est de mettre en oeuvre une charge pyrotechnique constituée par le mélange d'une poudre vive et d'une poudre lente. Une poudre est qualifiée de
 15 « vive » si elle possède une vivacité dynamique élevée et de « lente » si elle possède une vivacité dynamique faible. Ainsi, la poudre vive permet de créer instantanément un pic de pression très intense tandis que la poudre lente assure, pour le reste de
 20 l'injection, un niveau de pression sensiblement constant et suffisamment élevé pour permettre le passage à travers la peau du principe actif liquide une fois la perforation réalisée. Ce type de mélange de poudre est tout à fait adapté aux seringues sans aiguille selon
 25 l'invention. Les valeurs de vivacité dynamique données ci-avant sont déterminées par la formule :

$$L(z) = \frac{1}{P} \cdot \frac{1}{P_{\max}} \left(\frac{dP}{dt} \right)$$

30 où P est la pression instantanée correspondant à l'état d'avancement z.

P_{max} est la pression maximale atteinte.

dP est la dérivée de la pression au cours du temps
 dt

35
$$z = \frac{P}{P_{\max}} .$$

Elles correspondent à des valeurs à mi-combustion, c'est à dire pour $z = 0,5$ réalisées en bombe manométrique dans les conditions suivantes :

- volume de chambre : $27,8 \text{ cm}^3$
- 5 - densité de chargement : $0,036 \text{ g/cm}^3$
- masse de poudre : 1 g

La poudre dite lente aura toujours une vivacité dynamique inférieure à celle de la poudre vive. Avantageusement, les deux poudres sont mélangées en
10 vrac, c'est à dire que les deux poudres se présentent à l'état de grains qui sont mélangés aléatoirement, sans ordonnancement particulier, la poudre résultante épousant la forme du conteneur dans lequel elle se trouve, tout en ménageant des interstices entre les
15 grains. Mais il peut également être envisagé qu'au moins l'une des deux poudres se présentent de façon ordonnée ou particulière, comme, par exemple, sous la forme d'un fagot de brins ou sous la forme d'un grain unique de taille importante, voire sous forme agglomérée.

20 Préférentiellement le volume du réservoir compris entre les deux bouchons-pistons peut varier de 0,1 ml à 2 ml suivant les besoins de l'injection.

De façon avantageuse, le bouchon-piston amont est situé, de façon fixe, à l'une des deux extrémités du
25 tube. De façon préférentielle, au moins un piston est logé entre le générateur de gaz et le bouchon-piston amont. Préférentiellement, le bouchon-piston amont est en contact avec le piston.

Avantageusement le tube est en verre et a une
30 épaisseur comprise entre 0,5 mm et 4 mm et préférentiellement entre 1,5 mm et 2,5 mm. Le tube en verre doit être suffisamment épais pour résister à une pression interne très élevée, sans subir de dommages irréversibles comme des fissurations ou même un
35 éclatement.

De façon avantageuse, les deux bouchons-pistons sont réalisés en matériau déformable. Ils sont notamment obtenus par moulage d'élastomères compatibles avec le principe actif liquide sur une longue durée. Ces
5 élastomères peuvent, par exemple, être des chlorobutyl ou des bromobutyl. De façon préférentielle le dispositif d'injection comporte au moins deux conduits périphériques d'injection qui sont situés à l'extérieur d'une pièce creuse servant de réceptacle au bouchon-
10 piston aval, la profondeur de ladite pièce permettant le dégagement des entrées des conduits périphériques lorsque ledit bouchon-piston aval vient au contact du fond de ladite pièce creuse.

En terme de fonctionnement, la colonne de liquide
15 se déplace jusqu'à ce que le bouchon-piston aval vienne occuper la pièce creuse. Une fois bloqué dans ladite pièce, le bouchon-piston se déforme légèrement de façon à dégager l'entrée des conduits latéraux d'injection et à permettre au principe actif d'être expulsé.
20 Préférentiellement, la longueur du tube est constante. En effet, les seringues sans aiguille selon l'invention sont prévues pour recevoir un réservoir d'encombrement standard dicté par la longueur du tube, les variations de son volume interne situé entre les deux bouchons-
25 pistons étant sans conséquence sur ses dimensions externes. Avantagement, le piston est logé dans un corps creux de même diamètre interne que celui du tube et situé dans son prolongement, ledit corps creux et ledit tube étant maintenus dans une enveloppe.

30 De façon préférentielle, l'enveloppe est en matière plastique et exerce une légère compression sur le tube de façon à accroître sa résistance au cisaillement. De cette manière, le tube est apte à résister à de plus grandes pressions internes. Selon une variante de
35 réalisation de l'invention, le réservoir comprenant le tube et les deux bouchons-pistons constitue une pièce

autonome de ladite seringue. Autrement dit, le réservoir peut être introduit dans la seringue ou retiré à tout moment. De même, il peut être rempli à part, avec la dose exacte de principe actif, puis introduit ensuite
5 dans la seringue.

De façon avantageuse, un espace libre existe entre le bouchon-piston aval et le fond de la pièce creuse. Ainsi, quelle que soit la quantité de principe actif à injecter et donc quelle que soit la position du bouchon-
10 piston aval dans le tube, la colonne de liquide devra subir un déplacement notable, avant que l'injection à proprement parler ne débute. Plus la quantité de produit à injecter est faible, plus la position du bouchon-
15 piston aval est voisine de celle du bouchon-piston amont et plus la course de la colonne de liquide, avant injection, est importante. L'existence d'un espace libre entre le bouchon-piston aval et le fond du réceptacle est particulièrement adapté aux seringues sans aiguille selon l'invention. En effet, dans l'hypothèse où
20 l'évolution de la pression au cours du temps dans la chambre d'expansion est adaptée à une injection propre de principe actif liquide sans déperditions, il est impératif, pour les petites doses de principe actif à injecter, de ménager un espace libre suffisamment
25 important entre le bouchon-piston aval et le fond du réceptacle pour permettre à la colonne de liquide d'être suffisamment accélérée avant le début de l'injection. Cette accélération est rendue nécessaire pour compenser la diminution de pression dans la chambre d'expansion due à l'accroissement important de son volume, induit
30 par le déplacement de la colonne de liquide. Autrement dit, pour les petites quantités de principe actif à injecter, les gaz émis par le générateur de gaz vont permettre à la colonne de liquide de se déplacer pendant
35 toute sa course avec une vitesse croissante. Donc, plus le déplacement de la colonne est important plus son

énergie d'impact sur le fond du réceptacle est importante en raison de la vitesse croissante et ce, malgré la chute de pression significative dans la chambre d'expansion.

5 A titre d'exemple, la montée en pression dans le liquide pour un réservoir de 0,5 ml intervient plus tôt que pour un réservoir de 0,2 ml. Ceci s'explique par le fait que pour une quantité de 0,5 ml, la course de déplacement est plus faible que pour une quantité de 0,2
10 ml. L'égalité des intensités des pics de pression maximum pour les deux configurations correspondant à 0,2 ml et à 0,5 ml se justifie par le fait que l'énergie cinétique d'impact de la colonne de liquide compense une diminution de la poussée intrinsèque du liquide, en
15 raison d'une baisse de la pression gazeuse due à un accroissement du volume de l'espace créé en aval de la charge pyrotechnique.

Les seringues sans aiguille selon l'invention permettent d'injecter des quantités de principe actif
20 liquide par simple adaptation de leur réservoir, sans avoir à modifier ni leur géométrie, ni leur dimension ni même le générateur de gaz et sans avoir à rajouter d'autres pièces. Elles ne nécessitent donc aucun redimensionnement et aucun usinage supplémentaire,
25 sources de coûts plus élevés.

En outre, elles demeurent d'un encombrement constant puisque le réservoir, quelle que soit la quantité de principe actif liquide à injecter, conserve ses dimensions externes.

30 Enfin, l'adaptation du réservoir reste une opération à la fois simple et précise, permettant d'avoir sur étagère des seringues sans aiguille transportant la quantité exacte de principe actif liquide à injecter.

On donne ci-après la description détaillée d'un mode de réalisation préféré de l'invention en se référant aux figures 1 à 4.

La figure 1 est une vue en coupe axiale longitudinale partielle d'une seringue sans aiguille n'ayant pas encore fonctionné.

La figure 2 est une vue en coupe axiale longitudinale partielle de la seringue de la figure 1 en cours de fonctionnement, l'injection n'ayant pas encore débuté.

La figure 3 est une vue en coupe axiale longitudinale partielle de la seringue de la figure 1 en fin de fonctionnement, l'injection étant terminée.

La figure 4 est un diagramme simplifié comparatif des variations de pression au cours du temps, d'abord dans l'espace libre créé en aval de la charge pyrotechnique, puis dans le liquide pour un réservoir de 0,5 ml de principe actif et enfin dans le liquide pour un réservoir de 0,2 ml de principe actif.

En se référant à la figure 1, une seringue sans aiguille 1 selon l'invention comprend un générateur pyrotechnique 2 de gaz composé d'un système d'initiation et d'une charge pyrotechnique 3, un piston de poussée 4, un réservoir 5 constitué par un tube 6 en verre obturé par un bouchon-piston amont 7 et un bouchon-piston aval 8 entre lesquels est contenu le principe actif liquide 9, et un dispositif d'injection 10.

Le système d'initiation fait intervenir un dispositif de percussion non représenté sur la figure 1 et une amorce 12. Le dispositif de percussion 11 qui est déclenché par un bouton-poussoir comprend un ressort et une masselotte munie d'un percuteur. La masselotte est bloquée par au moins une bille coincée entre ladite masselotte et le bouton-poussoir, et ledit bouton-poussoir possède une gorge interne circulaire.

La charge pyrotechnique 3 est composée par le mélange d'une poudre vive, comme par exemple une poudre poreuse à base de nitrocellulose et d'une poudre lente comme une poudre à base de nitrocellulose présentant des grains heptatubulaires. La charge pyrotechnique 3 débouche dans un corps creux 13 sensiblement cylindrique, lui-même prolongé par le tube 6 du réservoir 5, ledit tube 6 ayant le même diamètre interne que celui du corps creux 13. Le tube 6 est en continuité du corps creux 13 et à son contact, ces deux pièces 6, 13 ayant également le même diamètre externe. Celles-ci sont donc parfaitement alignées l'une sur l'autre et sont maintenues dans cette configuration par une enveloppe 14 en matière plastique exerçant après montage une légère compression sur le corps creux 13 ainsi que sur le tube 6. L'enveloppe 14 prend naissance environ à mi longueur du corps creux 13 et se prolonge au delà du tube 6 en verre par une avancée cylindrique creuse formant un canal interne supplémentaire venant se rajouter au canal interne du tube 6, ledit canal supplémentaire ayant une section supérieure à celle du canal interne du tube 6 et approximativement égale à celle définie par le cercle fictif matérialisant la mi-épaisseur dudit tube 6.

Le canal supplémentaire permet de recevoir une pièce creuse 15 constituée par un corps cylindrique creux obturé à l'une de ses deux extrémités par une surface circulaire plane, ladite pièce 15 étant assimilable à un bouchon cylindrique creux. Ledit corps creux présente sur sa surface latérale externe une série de six rainures longitudinales, parallèles entre elles et régulièrement espacées.

La pièce 15 est emmanchée dans le canal supplémentaire de sorte que :

- la surface circulaire plane de ladite pièce 15 affleure l'extrémité libre de l'avancée de l'enveloppe 14,

5 - la paroi latérale externe du corps cylindrique creux de ladite pièce 15 est au contact de la paroi latérale interne du canal supplémentaire de sorte que les rainures longitudinales forment des conduits périphériques 20 d'injection,

10 - il subsiste un passage 16 entre l'extrémité libre du tube 6 et l'extrémité libre du corps cylindrique creux de ladite pièce 15.

Le corps cylindrique creux 13 dans lequel débouche la charge pyrotechnique 3 est entièrement occupé par le piston 4 de poussée. Le bouchon-piston amont 7 affleure 15 l'une des deux extrémités du tube 6 en verre et ledit piston de poussée 4 est au contact à la fois de la charge pyrotechnique 3 et dudit bouchon-piston amont 7.

Le bouchon-piston aval 8 est situé en retrait de l'autre extrémité du tube 6 et le principe actif liquide 20 9 est enfermé dans l'espace dudit tube 6 délimité par les deux bouchons-pistons 7, 8. Les deux bouchons-pistons 7, 8 sont réalisés en matériau déformable à base d'élastomère. Le piston 4 de poussée est réalisé en matériau indéformable. En aval du bouchon-piston aval 8 25 existe un espace libre 19 constitué par le canal interne de la partie du tube 6 située en aval du bouchon-piston aval 8 et par le volume interne de la pièce 15 assimilable à un bouchon creux, ledit espace libre 19 étant en communication avec l'extérieur de la seringue 1 30 au moyen des six conduits périphériques 20 d'injection.

Le dispositif d'injection 10 comprend l'avancée de l'enveloppe 14 ainsi que la pièce creuse 15 emmanchée dans ladite avancée, et inclut donc l'espace libre 19 35 situé en aval du bouchon-piston aval 8 et les six conduits périphériques 20 d'injection.

Le mode de fonctionnement de ce mode de réalisation préféré de l'invention s'effectue comme suit.

L'utilisateur positionne la seringue 1 de façon à ce que son extrémité vienne en appui contre la peau du patient à traiter. Une pression sur le bouton poussoir permet de le faire coulisser le long de la seringue 1 jusqu'à ce que la gorge vienne au niveau de la bille qui bloque la masselotte. La bille en se dégageant dans la gorge libère la masselotte qui, sous l'effet du ressort qui se détend, est propulsée vers l'amorce 12, le percuteur en avant.

L'amorce 12 qui est alors initiée provoque la mise à feu de la charge pyrotechnique 3.

Sous l'effet de la combustion de la poudre vive, le piston 4 de poussée est brutalement déplacé dans le canal interne du corps creux 13 et du tube 6 provoquant le déplacement de la colonne de liquide. Une chambre d'expansion 17 des gaz se crée alors entre la charge pyrotechnique 3 et le piston 4 de poussée.

La figure 2 montre la seringue 1 en cours de fonctionnement, plus précisément à l'instant où la colonne de liquide vient en butée contre le fond du réceptacle formé par le volume interne de la pièce creuse 15 assimilable à un bouchon creux. La comparaison des figures 1 et 2 montre la distance parcourue par ladite colonne avec une vitesse croissante avant son impact. Le bouchon-piston aval 8 qui occupe intégralement le réceptacle s'écrase quelque peu, libérant alors le passage 16 servant d'entrée aux canaux 20 du dispositif d'injection 10, tandis que le bouchon-piston amont 7 se rapproche du bouchon-piston aval 8 piégé. Le principe actif liquide 9 est alors expulsé avec une pression sensiblement décroissante mais toujours supérieure à la pression seuil de diffusion du liquide après perforation de la peau, jusqu'à ce que les

deux bouchons-pistons 7, 8 viennent au contact l'un de l'autre, comme le montre la figure 3.

Durant le déplacement du bouchon-piston amont 7, le volume de la chambre d'expansion 17 s'est
5 continuellement accru. En fin d'injection, il ne reste plus de principe actif liquide dans le réservoir 5 de la seringue 1.

A titre d'exemple, en se référant à la courbe A du diagramme de la figure 4, la variation de pression au
10 cours du temps induite par la combustion de la charge pyrotechnique 3 dans l'espace créé entre ladite charge 3 et le piston 4, fait apparaître instantanément un pic très intense suivi d'une phase de décroissance progressive et continue. L'apparition du pic très
15 intense se réalise au bout d'environ 1 ms, la phase de décroissance dure, quant à elle, une vingtaine de millisecondes. La courbe B, qui illustre la variation de pression au cours du temps du principe actif liquide 9 en sortie de buse pour un réservoir 5 contenant
20 initialement 0,5 ml, fait également apparaître un pic très intense suivi d'une phase de décroissance. Le pic se crée un certain temps après le déclenchement de la seringue, ce délai correspondant à la course de la colonne de liquide avant que le bouchon-piston aval 8
25 n'arrive en butée au fond de la pièce creuse 15.

Ce pic, qui demeure très intense, résulte de la conjonction de deux phénomènes :

- la poussée intrinsèque du liquide 9 par la pression gazeuse,
- 30 - le choc de la colonne de liquide au fond de la pièce creuse 15. En effet, ladite colonne se déplaçant avec une vitesse croissante dans le réservoir 5, le choc s'effectue en phase d'accélération, octroyant ainsi un surplus
35 énergétique favorable à l'expulsion du liquide.

La phase de décroissance de la pression qui s'en suit est sensiblement alignée sur celle observée dans l'espace libre créé entre la charge pyrotechnique 3 et le piston 4.

5 Enfin, la courbe C qui représente la variation de pression au cours du temps du principe actif liquide 9 en sortie de buse pour un réservoir 5 contenant initialement 0,2 ml, montre un pic de pression très intense suivi d'une phase de décroissance continue. Le
10 pic arrive plus tardivement que celui de la courbe B puisque la course de la colonne de liquide est plus importante. Les pics des courbes B et C ont à peu près la même intensité, car la poussée intrinsèque du liquide 9 par la pression gazeuse qui est inférieure dans le cas
15 du réservoir contenant 0,2 ml en raison d'une baisse de pression gazeuse due à un accroissement plus important du volume de l'espace situé entre la charge pyrotechnique 3 et le piston 4, est compensée par une augmentation de l'énergie cinétique d'impact induite par
20 un déplacement plus important de la colonne de liquide à vitesse croissante.

Le diagramme comparatif de la figure 4, montre que par simple déplacement du piston-bouchon aval 8, la seringue sans aiguille 1 selon l'invention conserve sa
25 pleine efficacité en terme, d'abord, de perforation de la peau, puis, en terme de diffusion du liquide 9.

30

35

Revendications

1. Seringue sans aiguille (1) comprenant un générateur de gaz (2), un réservoir (5) constitué par un tube (6) obturé par un bouchon-piston amont (7) et un bouchon aval entre lesquels est contenu le principe actif liquide (9), et un dispositif d'injection (10), caractérisée en ce que ladite seringue (1) est apte à injecter une quantité variable de principe actif (9) en adaptant, par déplacement d'un bouchon-piston aval (8) dans le tube (6), le volume compris entre les deux bouchons-pistons (7, 8) à la quantité de principe actif (9) à injecter.
2. Seringue sans aiguille selon la revendication 1, caractérisée en ce que le bouchon-piston aval (8) est initialement entièrement inclus dans le tube (6).
3. Seringue sans aiguille selon la revendication 1, caractérisée en ce que le générateur de gaz (2) est un générateur de gaz pyrotechnique comprenant une charge pyrotechnique (3) et un système d'initiation.
4. Seringue sans aiguille selon la revendication 3, caractérisée en ce que la charge pyrotechnique (3) est constituée par le mélange d'une première poudre et d'une deuxième poudre, la première poudre ayant une vivacité dynamique supérieure à celle de la deuxième poudre.
5. Seringue sans aiguille selon la revendication 4, caractérisée en ce que la première poudre a une vivacité dynamique supérieure à 8 (MPa.s)^{-1} et la deuxième poudre une vivacité dynamique inférieure à 16 (MPa.s)^{-1} .

6. Seringue sans aiguille selon la revendication 1, caractérisée en ce que le volume du réservoir (5) compris entre les deux bouchons-pistons (7, 8) peut varier de 0,1 ml à 2 ml.

5

7. Seringue sans aiguille selon la revendication 1, caractérisée en ce que le bouchon-piston amont (7) est situé, de façon fixe, à l'une des deux extrémités du tube (6).

10

8. Seringue sans aiguille selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'au moins un piston (4) est logé entre le générateur de gaz (2) et le bouchon-piston amont (7).

15

9. Seringue sans aiguille selon la revendication 8, caractérisée en ce que le bouchon-piston amont (7) est en contact avec le piston (4).

20 10. Seringue sans aiguille selon la revendication 1, caractérisée en ce que le tube (6) est en verre et a une épaisseur comprise entre 0,5 mm et 4 mm.

25 11. Seringue sans aiguille selon la revendication 1, caractérisée en ce que les deux bouchons-pistons (7, 8) sont réalisés en matériau déformable.

30 12. Seringue sans aiguille selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dispositif d'injection (10) comporte au moins deux conduits périphériques (20) d'injection qui sont situés à l'extérieur d'une pièce creuse (15) servant de réceptacle au bouchon-piston aval (8), la profondeur de ladite pièce (15) permettant le dégagement des entrées des conduits périphériques (20)
35 lorsque ledit bouchon-piston aval (8) vient au contact du fond de ladite pièce creuse (15).

13. Seringue sans aiguille selon l'une quelconque des revendications 1 ou 10, caractérisée en ce que la longueur du tube (6) est constante.

5 14. Seringue sans aiguille selon la revendication 8, caractérisée en ce que le piston (4) est logé dans un corps creux (13) de même diamètre interne que celui du tube (6) et situé dans son prolongement, ledit corps creux (13) et ledit tube (6) étant maintenus dans une
10 enveloppe (14).

15. Seringue sans aiguille selon la revendication 1, caractérisée en ce que le réservoir (5) comprenant le tube (6) et les deux bouchons-pistons (7, 8) constitue
15 une pièce autonome de ladite seringue (1).

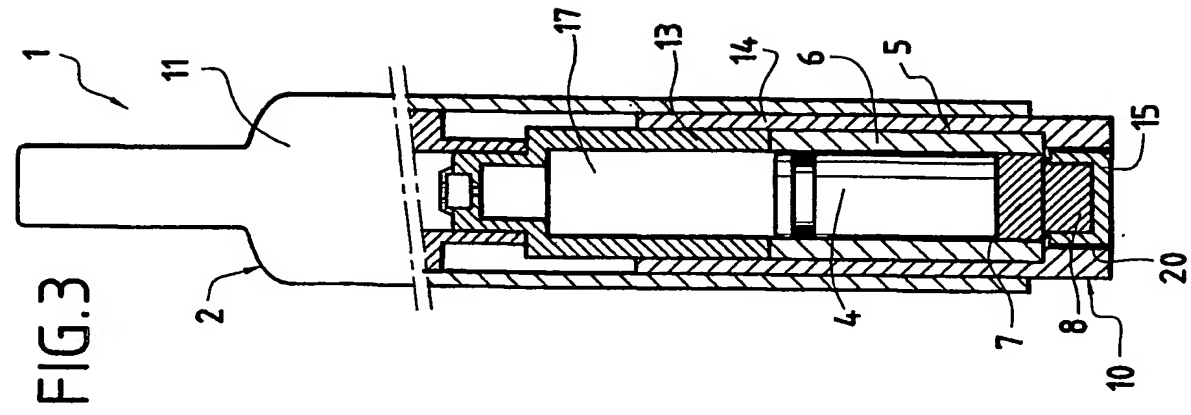
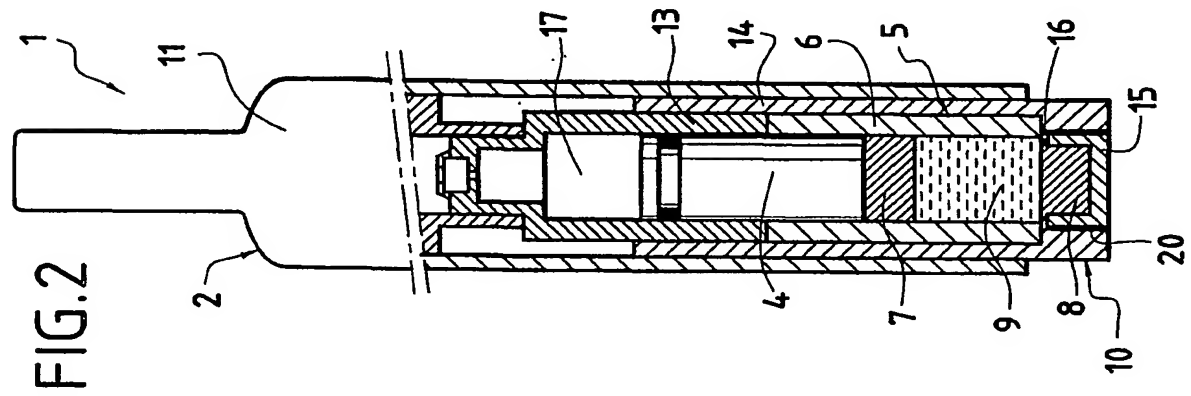
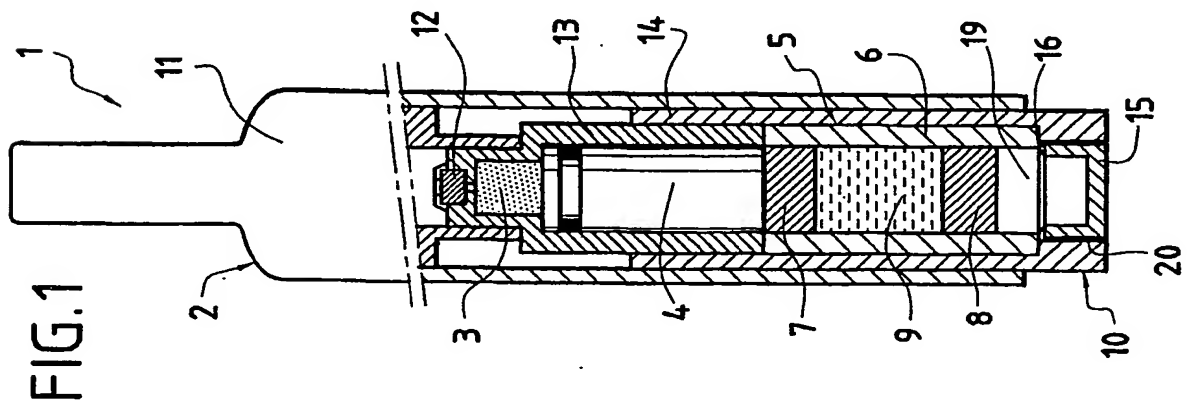
16. Seringue sans aiguille selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'un espace libre (19) existe entre le bouchon-piston aval (8) et le fond de la pièce creuse
20 (15).

25

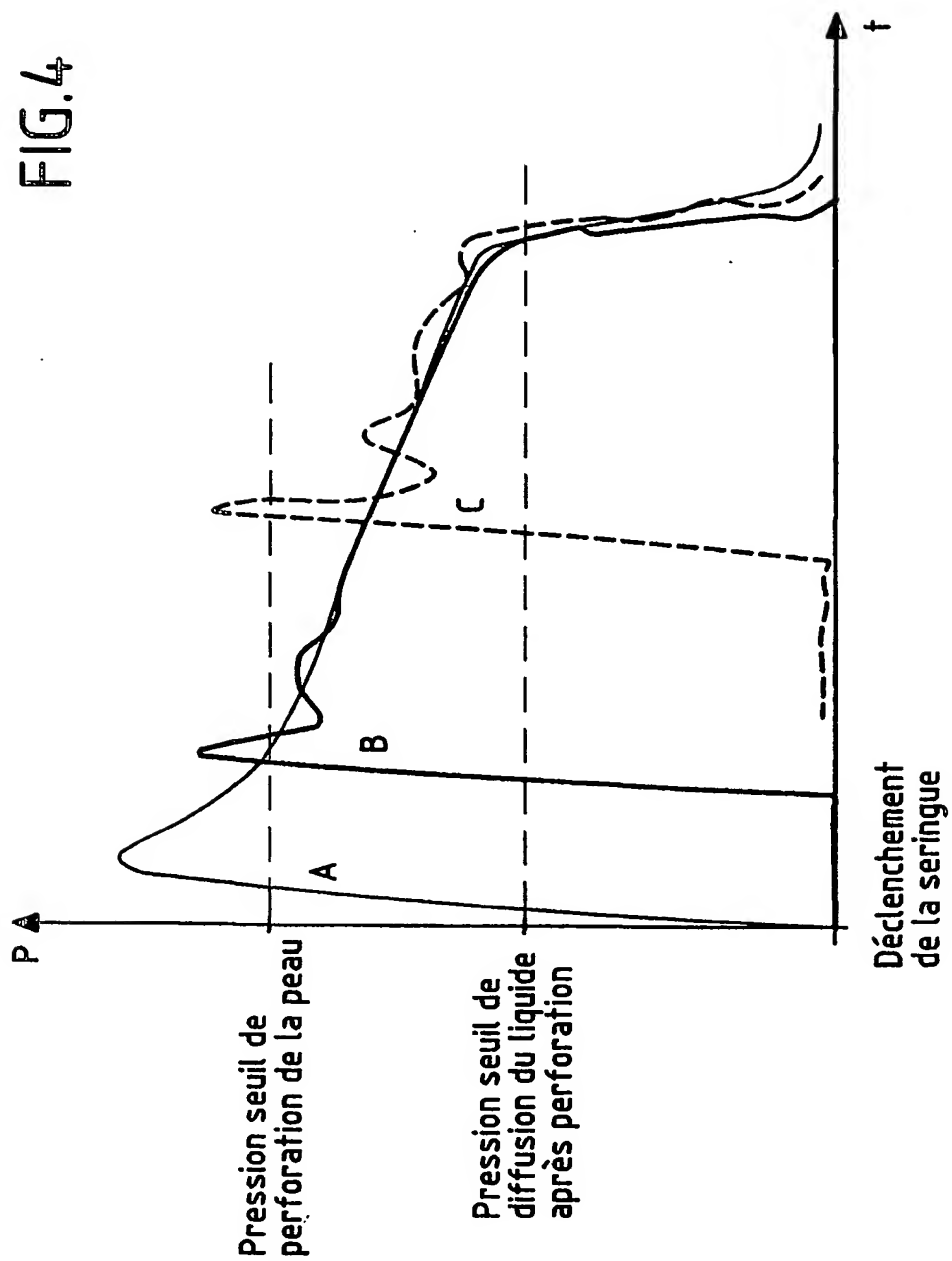
30

35

1/2



2/2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01922

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61M5/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 941 880 A (BURNS MARVIN) 17 July 1990 (1990-07-17) column 3, line 53 - line 60 figures 1-3	1, 2
A	---	11
A	US 4 059 107 A (INAGAKI KENJI ET AL) 22 November 1977 (1977-11-22) column 3, line 65 - column 4, line 1 column 4, line 28 - line 36	1
A	US 4 124 024 A (FRIEND MANUEL N ET AL) 7 November 1978 (1978-11-07) column 4, paragraph 1 figures 1,2	3, 4
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2001

Date of mailing of the international search report

16/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sedy, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01922

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2 764 977 A (GARWOOD W. FERGUSON, PATERSON) 2 October 1956 (1956-10-02) column 2, line 56 - line 60 figures 1,2	7,10,11, 15
A	WO 95 03844 A (WESTON MEDICAL LTD ;WESTON TERENCE E (GB)) 9 February 1995 (1995-02-09) cited in the application figures	1
A,P	WO 00 35520 A (BIOVALVE TECHNOLOGIES INC ;WILLIS JOHN (US); GONNELLI ROBERT (US);) 22 June 2000 (2000-06-22) page 8, line 20 -page 9, line 3 figures 1-4,7,8	1,2,6-9, 11,15,16
A,P	WO 00 48654 A (BIOJECT INC ;LANDAU SERGIO (US)) 24 August 2000 (2000-08-24) claims; figures	1,2,7-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01922

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4941880	A	17-07-1990	US 4790824 A EP 0295917 A2 JP 1017654 A US 4940460 A	13-12-1988 21-12-1988 20-01-1989 10-07-1990
US 4059107	A	22-11-1977	JP 1008194 C JP 51130094 A JP 54042555 B	31-07-1980 12-11-1976 14-12-1979
US 4124024	A	07-11-1978	NONE	
US 2764977	A	02-10-1956	GB 713219 A CH 303462 A	04-08-1954 30-11-1954
WO 9503844	A	09-02-1995	AT 197904 T AU 7233194 A BR 9407156 A CA 2167586 A1 DE 69426390 D1 DE 69426390 T2 DK 710130 T3 EP 1020200 A2 EP 0710130 A1 EP 0834330 A2 ES 2152323 T3 WO 9503844 A1 JP 11514242 T KR 223616 B1 KR 233672 B1 NO 960395 A US 5891086 A ZA 9405641 A	15-12-2000 28-02-1995 17-09-1996 09-02-1995 11-01-2001 12-04-2001 15-01-2001 19-07-2000 08-05-1996 08-04-1998 01-02-2001 09-02-1995 07-12-1999 15-10-1999 15-03-2000 27-03-1996 06-04-1999 29-01-1996
WO 0035520	A	22-06-2000	AU 2590000 A WO 0035520 A1	03-07-2000 22-06-2000
WO 0048654	A	24-08-2000	US 6264629 B1 AU 2996700 A WO 0048654 A1 US 2001004681 A1	24-07-2001 04-09-2000 24-08-2000 21-06-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 01/01922

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61M5/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61M

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 941 880 A (BURNS MARVIN) 17 juillet 1990 (1990-07-17) colonne 3, ligne 53 - ligne 60 figures 1-3	1,2
A	---	11
A	US 4 059 107 A (INAGAKI KENJI ET AL) 22 novembre 1977 (1977-11-22) colonne 3, ligne 65 - colonne 4, ligne 1 colonne 4, ligne 28 - ligne 36	1
A	US 4 124 024 A (FRIEND MANUEL N ET AL) 7 novembre 1978 (1978-11-07) colonne 4, alinéa 1 figures 1,2	3,4
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 octobre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/10/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sedy, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01922

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2 764 977 A (GARWOOD W. FERGUSON, PATERSON) 2 octobre 1956 (1956-10-02) colonne 2, ligne 56 - ligne 60 figures 1,2	7,10,11, 15
A	WO 95 03844 A (WESTON MEDICAL LTD ;WESTON TERENCE E (GB)) 9 février 1995 (1995-02-09) cité dans la demande figures	1
A,P	WO 00 35520 A (BIOVALVE TECHNOLOGIES INC ;WILLIS JOHN (US); GONNELLI ROBERT (US);) 22 juin 2000 (2000-06-22) page 8, ligne 20 -page 9, ligne 3 figures 1-4,7,8	1,2,6-9, 11,15,16
A,P	WO 00 48654 A (BIOJECT INC ;LANDAU SERGIO (US)) 24 août 2000 (2000-08-24) revendications; figures	1,2,7-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 01/01922

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4941880	A	17-07-1990	US 4790824 A EP 0295917 A2 JP 1017654 A US 4940460 A	13-12-1988 21-12-1988 20-01-1989 10-07-1990
US 4059107	A	22-11-1977	JP 1008194 C JP 51130094 A JP 54042555 B	31-07-1980 12-11-1976 14-12-1979
US 4124024	A	07-11-1978	AUCUN	
US 2764977	A	02-10-1956	GB 713219 A CH 303462 A	04-08-1954 30-11-1954
WO 9503844	A	09-02-1995	AT 197904 T AU 7233194 A BR 9407156 A CA 2167586 A1 DE 69426390 D1 DE 69426390 T2 DK 710130 T3 EP 1020200 A2 EP 0710130 A1 EP 0834330 A2 ES 2152323 T3 WO 9503844 A1 JP 11514242 T KR 223616 B1 KR 233672 B1 NO 960395 A US 5891086 A ZA 9405641 A	15-12-2000 28-02-1995 17-09-1996 09-02-1995 11-01-2001 12-04-2001 15-01-2001 19-07-2000 08-05-1996 08-04-1998 01-02-2001 09-02-1995 07-12-1999 15-10-1999 15-03-2000 27-03-1996 06-04-1999 29-01-1996
WO 0035520	A	22-06-2000	AU 2590000 A WO 0035520 A1	03-07-2000 22-06-2000
WO 0048654	A	24-08-2000	US 6264629 B1 AU 2996700 A WO 0048654 A1 US 2001004681 A1	24-07-2001 04-09-2000 24-08-2000 21-06-2001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.